

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 2003-012613

(43)Date of publication of application : 15.01.2003

(51)Int.Cl. C07C209/16
C07C211/23
// C07B 61/00

(21)Application number : 2001-205756

(71)Applicant : IHARA CHEM IND CO LTD

(22)Date of filing : 06.07.2001

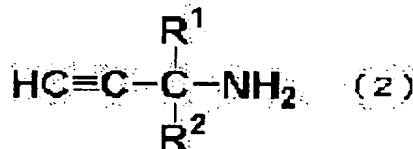
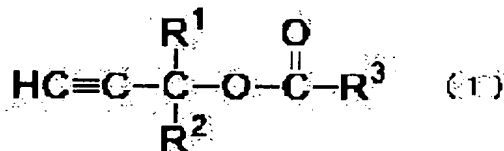
(72)Inventor : KIMURA YOSHIICHI
MATSUKAWA KOZO

(54) METHOD FOR PRODUCING PROPARGYLAMINE DERIVATIVE

(57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To provide a method for producing a propargylamine derivative which is an intermediate for a phenylalkanoic acid amide derivative having excellent bactericidal activity.

SOLUTION: This method for producing the propargylamine derivative comprises reacting an ester derivative of general formula (1) (R1 and R2 are each H, a 1-6C alkyl or the like, or R1 and R2 bond together and further with the carbon atom bonded thereto to form cyclopentyl or cyclohexyl; and R3 is a 1-6C alkyl) with ammonia in the presence of a monovalent copper catalyst and a phase-transfer catalyst, or in the presence of the monovalent or a divalent copper catalyst and a reducing agent, to form the propargylamine derivative of the general formula (2).



LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

THIS PAGE BLANK (USPTO)

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開 2003-12613

(P 2003-12613 A)

(43) 公開日 平成15年1月15日 (2003.1.15)

(51) Int. Cl. 7	識別記号	F I	テ-マ-ト' (参考)
C 0 7 C 209/16		C 0 7 C 209/16	4H006
	211/23		4H039
// C 0 7 B 61/00	3 0 0	C 0 7 B 61/00	3 0 0

審査請求 未請求 請求項の数 7 O L

(全 9 頁)

(21) 出願番号 特願2001-205756 (P2001-205756)

(22) 出願日 平成13年7月6日 (2001.7.6)

(71) 出願人 000102049

イハラケミカル工業株式会社

東京都台東区池之端1丁目4番26号

(72) 発明者 木村 芳一

静岡県庵原郡富士川町中之郷2256番地 イ

ハラケミカル工業株式会社研究所内

(72) 発明者 松川 浩三

静岡県庵原郡富士川町中之郷2256番地 イ

ハラケミカル工業株式会社研究所内

F ターム (参考) 4H006 AA02 AC52 BA05 BA51 BA65

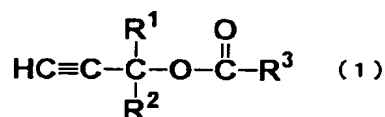
4H039 CA71 CD40

(54) 【発明の名称】 プロパルギルアミン誘導体の製造方法

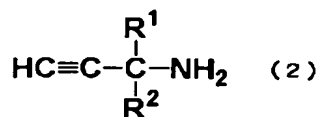
(57) 【要約】 (修正有)

【課題】 殺菌活性の優れたフェニルアルカン酸アミド誘導体の中間体であるプロパルギルアミン誘導体の製造方法を提供する。

【解決手段】 一般式 1



(R¹、R²は独立に水素、C₁～C₆アルキル基等を表すか、R¹とR²は互いに結合して結合炭素と共にシクロペンチル基、又はシクロヘキシル基を形成し、R³はC₁～C₆アルキル基を示す。) のエステル誘導体とアンモニアとを、1 価の銅触媒及び相間移動触媒の存在下に、或いは1～2 価の銅触媒及び還元剤の存在下に反応させる、一般式 2

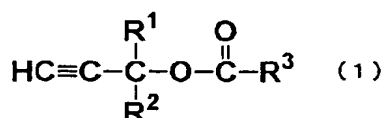


(R¹、R²は前記と同じ。) のプロパルギルアミン誘導体の製造方法。

【特許請求の範囲】

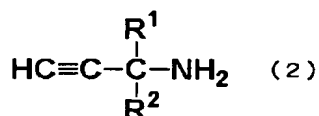
【請求項 1】 一般式 (1)

【化 1】



(式中、 R^1 、 R^2 は各々独立に水素原子、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル基、又は $\text{C}_3 \sim \text{C}_6$ シクロアルキル基を表すか、あるいは R^1 と R^2 は互いに結合してこれらが結合している炭素原子と共にシクロペンチル基、又はシクロヘキシル基を形成し、 R^3 は $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル基を示す。) で表されるエステル誘導体とアンモニアを、1 価の銅触媒及び相間移動触媒の存在下に反応させることを特徴とする、一般式 (2)

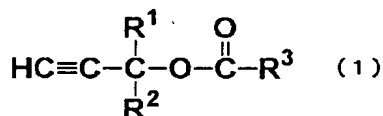
【化 2】



(式中、 R^1 、 R^2 は前記と同じ意味を示す。) で表されるプロパルギルアミン誘導体の製造方法。

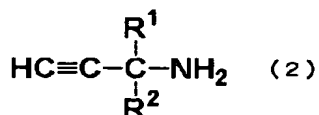
【請求項 2】 一般式 (1)

【化 3】



(式中、 R^1 、 R^2 は各々独立に水素原子、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル基、又は $\text{C}_3 \sim \text{C}_6$ シクロアルキル基を表すか、あるいは R^1 と R^2 は互いに結合してこれらが結合している炭素原子と共にシクロペンチル基、又はシクロヘキシル基を形成し、 R^3 は $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル基を示す。) で表されるエステル誘導体とアンモニアとを、1 価又は 2 価の銅触媒、及び還元剤の存在下に反応させることを特徴とする、一般式 (2)

【化 4】



(式中、 R^1 、 R^2 は前記と同じ意味を示す。) で表されるプロパルギルアミン誘導体の製造方法。

【請求項 3】 還元剤がヒドロキシルアミン塩酸塩、N-メチルヒドロキシルアミン塩酸塩又はヒドラジン水和物である、請求項 2 に記載のプロパルギルアミン誘導体の製造方法。

【請求項 4】 更に、相間移動触媒の存在下に反応させるものである、請求項 2 又は請求項 3 に記載のプロパルギルアミン誘導体の製造方法。

【請求項 5】 相間移動触媒がテトラアルキルアンモニウム塩である、請求項 1 又は請求項 4 に記載のプロパルギルアミン誘導体の製造方法。

【請求項 6】 一般式 (1) において、 R^1 、 R^2 、 R^3 が各々独立に $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル基である、請求項 1 乃至請求項 5 のいずれか 1 項に記載のプロパルギルアミン誘導体の製造方法。

【請求項 7】 一般式 (1) において、 R^1 がメチル基又はエチル基であり、 R^2 がメチル基、エチル基、又はイソプロピル基であり、 R^3 がメチル基である、請求項 1 乃至請求項 5 のいずれか 1 項に記載のプロパルギルアミン誘導体の製造方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】 本発明はプロパルギルアミン誘導体の製造方法に関するものである。

【0002】

【従来の技術】 プロパルギルアミン誘導体の製造方法としては、一般的にプロパルギルクロリド誘導体をアミノ化する方法が知られている。例えば、特開平 10-114727 号公報明細書には、プロパルギルアルコール誘導体を塩素化してプロパルギルクロリド誘導体とした後、アンモニア水中、苛性ソーダと反応させることによりプロパルギルアミン誘導体を製造する方法が開示されている。しかしながら塩素化及び次工程のアミノ化において、急激に発生する反応熱を制御するために低温下で反応させる必要があり、なおかつアミノ化は収率が不十分なために工業的な製造法としては好ましくないといった欠点があった。

【0003】 従って、従来はプロパルギルアミン誘導体を、収率良く工業的に製造しうる合成方法は提案されていなかった。

【0004】

【発明が解決しようとする課題】 本発明は、上記のような従来技術の欠点を解消し、優れた殺菌活性を示すフェニルアルカン酸アミド誘導体の重要中間体であるプロパルギルアミン誘導体の、収率の良い、工業的に有利な製造方法を提供することを課題としてなされたものである。

【0005】

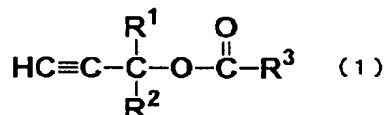
【課題を解決するための手段】 本発明者らは、上記課題を解決すべく種々検討した結果、工業的に安価で入手容易なエステル誘導体を出発原料として用い、アンモニアを一価の銅触媒及び相間移動触媒の存在下反応させることにより、或いはアンモニアを一価又は二価の銅触媒及び還元剤、好ましくは更に相間移動触媒の存在下で反応させることにより、意外にも、殺菌活性を示すフェニルアルカン酸アミド誘導体の重要中間体であるプロパルギルアミン誘導体を高い収率で製造できることを見出し、この知見を基に本発明を完成するに至った。

【0006】即ち、本発明は下記〔1〕乃至〔7〕項に記載の発明を提供する事により前記課題を解決したものである。

【0007】〔1〕一般式（1）

【0008】

【化5】

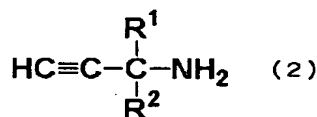


【0009】（式中、 R^1 、 R^2 は各々独立に水素原子、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル基、又は $\text{C}_3\sim\text{C}_6$ シクロアルキル基を表すか、あるいは R^1 と R^2 は互いに結合してこれらが結合している炭素原子と共にシクロペンチル基、又はシクロヘキシル基を形成し、 R^3 は $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル基を示す。）

【0010】で表されるエステル誘導体とアンモニアを、1価の銅触媒及び相間移動触媒の存在下に反応させることを特徴とする、一般式（2）

【0011】

【化6】

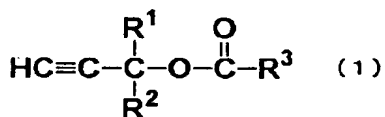


【0012】（式中、 R^1 、 R^2 は前記と同じ意味を示す。）

【0013】で表されるプロパルギルアミン誘導体の製造方法。

【0014】〔2〕一般式（1）

【化7】

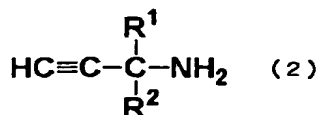


【0015】（式中、 R^1 、 R^2 は各々独立に水素原子、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル基、又は $\text{C}_3\sim\text{C}_6$ シクロアルキル基を表すか、あるいは R^1 と R^2 は互いに結合してこれらが結合している炭素原子と共にシクロペンチル基、又はシクロヘキシル基を形成し、 R^3 は $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル基を示す。）

【0016】で表されるエステル誘導体とアンモニアとを、1価又は2価の銅触媒、及び還元剤の存在下に反応させることを特徴とする、一般式（2）

【0017】

【化8】



【0018】（式中、 R^1 、 R^2 は前記と同じ意味を示す。）

【0019】で表されるプロパルギルアミン誘導体の製造方法。

【0020】〔3〕還元剤がヒドロキシルアミン塩酸塩、 N -メチルヒドロキシルアミン塩酸塩又はヒドラジン水和物である、〔2〕項に記載のプロパルギルアミン誘導体の製造方法。

10 【0021】〔4〕更に、相間移動触媒の存在下に反応させるものである、〔2〕項又は〔3〕項に記載のプロパルギルアミン誘導体の製造方法。

【0022】〔5〕相間移動触媒がテトラアルキルアンモニウム塩である、〔1〕項又は〔4〕項に記載のプロパルギルアミン誘導体の製造方法。

【0023】〔6〕一般式（1）において、 R^1 、 R^2 、 R^3 が各々独立に $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル基である、〔1〕項乃至〔5〕項のいずれか1項に記載のプロパルギルアミン誘導体の製造方法。

20 【0024】〔7〕一般式（1）において、 R^1 がメチル基又はエチル基であり、 R^2 がメチル基、エチル基、又はイソプロピル基であり、 R^3 がメチル基である、〔1〕項乃至〔5〕項のいずれか1項に記載のプロパルギルアミン誘導体の製造方法。

【0025】

【発明の実施の形態】以下、本発明について詳細に説明する。

【0026】本明細書において用いる「 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ 」等の表記は、この後に続く置換基の炭素数が、この場合1乃至6であることを示す。

30 【0027】まず、〔1〕項記載の発明について説明する。

【0028】〔1〕項記載の本発明は、一般式（1）で示されるエステル誘導体とアンモニアとを、一価の銅触媒及び相間移動触媒の存在下、好ましくは還元剤を添加して反応させることを特徴とする、一般式（2）で示されるプロパルギルアミン誘導体の製造方法を提供するのである。

【0029】〔1〕項記載の本発明の原料である一般式（1）で示されるエステル化合物において、式中の R^1 、 R^2 は各々独立に水素原子、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル基、又は $\text{C}_3\sim\text{C}_6$ シクロアルキル基を表すか、あるいは R^1 と R^2 は互いに結合してこれらが結合している炭素原子と共にシクロペンチル基、又はシクロヘキシル基を形成し、 R^3 は $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル基を表す。

【0030】ここで、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル基とは、直鎖又は分岐鎖状の炭素数が1乃至6であるアルキル基を示し、例えばメチル基、エチル基、 n -プロピル基、イソプロピル基、 n -ブチル基、イソブチル基、 sec -ブチル基、 $tert$ -ブチル基、 n -ペンチル基、イソペンチル基、ネオペンチル基、 n -ヘキシル基、イソヘキ

シル基、又は3, 3-ジメチルブチル基等を挙げることができる。C₃~C₆シクロアルキル基とは、例えばシクロプロピル基、シクロペンチル基、又はシクロヘキシル基等を挙げることができる。

【0031】〔1〕項記載の本発明の原料である一般式(1)で示される化合物中、好ましい化合物は、置換基R¹、R²、R³は各々独立にC₁~C₆アルキル基であるものであり、さらに好ましい化合物としては置換基R¹はメチル基又はエチル基、R²はメチル基、エチル基、又はイソプロピル基、R³はメチル基のものである。

【0032】〔1〕項記載の本発明において使用できる一般式(1)で示されるエステル誘導体としては、一般式(1)で示される誘導体ならいつでもよいが、具体的には例えば、酢酸 2-プロピニル エステル、酢酸

1-メチル-2-プロピニル エステル、酢酸 1-1-ジメチル-2-プロピニル エステル、酢酸 1-エチル-1-メチル-2-プロピニル エステル、酢酸 1, 1-ジエチル-2-プロピニル エステル、酢酸 1-イソプロピル-1-メチル-2-プロピニル エステル、酢酸 1-エチニルシクロペンチル エステル、酢酸 1-エチニルシクロヘキシル エステル、酢酸 1-シクロプロピル-1-メチル-2-プロピニル エステル、酢酸 1-シクロペンチル-1-メチル-2-プロピニル エステル、又はプロピオン酸 1-イソプロピル-1-メチル-2-プロピニル エステル等を挙げることができる。好ましくは、酢酸 1-エチル-1-メチル-2-プロピニル エステル、酢酸 1, 1-ジエチル-2-プロピニル エステル、又は酢酸 1-イソプロピル-1-メチル-2-プロピニル エステルを

【0033】一般式(1)で示されるエステル誘導体は、公知の化合物であるか、あるいは対応するプロパルギルアルコール誘導体を、例えば無水酢酸、無水プロピオン酸等の酸無水物、或いは塩化アセチル等のハロゲン化アシル等のアシル化剤との反応によってアシル化することにより製造することができる化合物である。

【0034】〔1〕項記載の本発明において、アンモニアとしては、アンモニアガス又はアンモニア水溶液を用いることができる。好ましくは操作が簡便なアンモニア水溶液がよい。アンモニア水溶液を用いる場合、その濃度は温度にもよるが1~50%、好ましくは5~30%のものを使用でき、簡便には市販の25~30%水溶液をそのまま使用してよい。アンモニアの使用量は一般式(1)で示されるエステル誘導体1モルに対し過剰モルあればよいが、反応速度や収率の点から10~40モル、好ましくは15~40モルの範囲であればよい。更に、反応速度を高く維持する目的で、反応中にアンモニアを吹き込み続ける方法を採用してもよく、また、高圧反応器(オートクレーブ等)を用いる高圧反応としても

よく、例えば1.013MPa(10気圧)程度までの自然発生圧下で行う高圧反応とした場合、反応時の反応温度を高く設定できて反応速度や収率に有効な場合がある。

【0035】〔1〕項記載の本発明において用いる一価の銅触媒としては例えば、塩化銅(I)(CuCl)、臭化銅(I)(CuBr)、ヨウ化銅(I)(CuI)等の一価のハロゲン化銅(I)；酸化銅(I)(Cu₂O)等の一価の酸化銅化合物；酢酸銅(I)等の一価の銅化合物等を挙げることができる。これらは二種以上を混用しても構わず、また、好ましいものとして、塩化銅(I)、臭化銅(I)、ヨウ化銅(I)、酸化銅(I)を例示することができ、特に好ましいものとしては塩化銅(I)を例示することができる。

【0036】〔1〕項記載の本発明における一価の銅触媒の使用量は、一般式(1)で示されるエステル誘導体1モルに対して0.1モル~1モル、好ましくは0.1モル~0.5モル、特に好ましくは0.1~0.2モルの範囲を例示できる。

【0037】〔1〕項記載の本発明において使用する相間移動触媒としては、カチオン性、中性、アニオン性いずれの相間移動触媒も使用することができる。カチオン性の相間移動触媒としては例えば、臭化テトラメチルアンモニウム、塩化テトラブチルアンモニウム、臭化テトラブチルアンモニウム、塩化トリ-n-オクチルメチルアンモニウム、臭化トリ-n-オクチルメチルアンモニウム、Capriquat(カプリコート(商品名)、(株)同仁化学研究所製品、塩化トリ-n-オクチルメチルアンモニウムを主成分とする塩化テトラアルキルアンモニウム混合物)、ALIQUAT(アリクアト、ヘンケル コーポレーション社の登録商標)336(商品名、塩化トリ-n-オクチルメチルアンモニウムを主成分とする塩化テトラアルキルアンモニウム混合物)、臭化トリ-n-オクチルプロピルアンモニウム、及び臭化セチルトリメチルアンモニウム等のテトラアルキルアンモニウム塩；臭化テトラメチルホスホニウム、臭化セチルトリブチルホスホニウム等のテトラアルキルホスホニウム塩を挙げることができる。中性の相間移動触媒としては例えばポリエチレングリコール400、ポリエチレングリコールジメチルエーテル500、TRITON(トリトン、ユニオン カーバイド ケミカルズ アンド プラスチックス テクノロジー コーポレーション社の登録商標)X100(商品名:tert-オクチルフェノキシポリエトキシエタノール)、及びポリオキシエチレンソルビタンモノオレエート等のポリエチレングリコール類や18-クラウン-6等のクラウンエーテル類が挙げることができる。アニオン性の相間移動触媒としては例えばドデシルベンゼンスルホン酸ナトリウム等を挙げることができる。相間移動触媒の中で、好ましいものとしてはテトラアルキルアンモニウム塩を例示する

ことができ、特に好ましいものとして Capriquat (カプリコート)、ALIQUAT (アリクアト) 336、及び臭化セチルトリメチルアンモニウムを例示することができる。

【0038】〔1〕項記載の本発明において使用する相間移動触媒の使用量は、一般式(1)で示されるエステル誘導体1モルに対して0.001モル～1モル、好ましくは0.005モル～0.3モル、特に好ましくは0.01モル～0.1モルの範囲であればよい。

【0039】〔1〕項記載の本発明において、反応にアンモニア(NH₃)水溶液を用いる場合、水のみを溶媒として実施することもできるが、通常は溶媒を使用して行う。使用できる溶媒としては、反応を阻害しない溶媒であればよく、例えば水；ペンタン、ヘキサン、ヘプタン、シクロヘキサン、石油エーテル、リグロイン、ベンゼン、トルエン又はキシレン等の炭化水素類；ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム、クロロベンゼン又はジクロロベンゼン等のハロゲン化炭化水素；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン又はジオキサン等のエーテル類；酢酸メチル、又は酢酸エチル等の酢酸エステル類；アセトニトリル又はプロピオニトリル等のニトリル類、アセトン、メチルエチルケトン、メチルイソプロピルケトン又はメチルイソブチルケトン等のケトン類、あるいはこれらから選択される溶媒を組み合わせた混合溶媒を用いることができる。これらは二種以上を混用しても構わないが、好ましくは水、又は炭化水素類を挙げることができる。特に好ましくは水、トルエン、キシレン、又はクロロベンゼンを挙げることができる。

【0040】〔1〕項記載の本発明における溶媒の使用量は、特に制限されるものではないが、一般式(1)で示されるエステル誘導体1モルに対して0.3L(リットル)～10L、好ましくは0.5L～3Lの範囲を例示することができる。尚、〔1〕項記載の本発明においては、反応系は溶媒により均一系になる場合や二相系になる場合があるが、本発明はどのような反応系でも実施しうる。

【0041】〔1〕項記載の本発明の反応温度としては、-20℃～使用する溶媒の還流温度、好ましくは-10℃～30℃の範囲を例示できる。

【0042】〔1〕項記載の本発明の反応時間は、特に制限されるものではないが、好ましくは1時間～15時間がよい。

【0043】〔1〕項記載の本発明においては、反応終了後、目的物たるプロパルギルアミン誘導体を、溶媒抽出及び/或いは蒸留等により遊離のプロパルギルアミン誘導体として取り出すこともできるし、反応終了後、例えば塩化水素、塩酸、硫酸、リン酸、又は硝酸等の無機酸；酢酸等のカルボン酸；p-トルエンスルホン酸、又はメタンスルホン酸等の有機スルホン酸等で処理するこ

とにより、塩を形成させ、塩の形で取り出すこともできる。

【0044】続いて〔2〕項記載の本発明について説明する。

【0045】〔2〕項記載の本発明は、一般式(1)で示されるエステル誘導体とアンモニアとを、一価又は二価の銅触媒及び還元剤の存在下、好ましくは相間移動触媒を添加して反応させることを特徴とする、一般式

(2)で示されるプロパルギルアミン誘導体の製造方法を提供するものである。

【0046】〔2〕項記載の本発明において原料として使用する一般式(1)で示されるエステル誘導体、及びその中でも好ましいものは、〔1〕項の発明の記載と同様である。

【0047】〔2〕項記載の本発明において使用するアンモニア、その中で好ましいもの、濃度、使用モル比、採用できる導入方法、採用できる反応系は、〔1〕項の発明の記載と同様である。

【0048】〔2〕項記載の本発明において用い得る一価の銅触媒としては、例えば、〔1〕項記載の発明と同様の、塩化銅(I)(CuCl)、臭化銅(I)(CuBr)、ヨウ化銅(I)(CuI)等のハロゲン化銅(I)；酸化銅(I)(Cu₂O)等の一価の銅化合物；又は酢酸銅(I)の様な一価の銅化合物を挙げることができる。また、〔2〕項記載の本発明において用い得る二価の銅触媒としては、硫酸銅(CuSO₄)、酢酸銅(Cu(CH₃COO)₂)等の二価の銅塩；塩化銅(II)(CuCl₂)等の二価のハロゲン化銅(II)；銅アセチルアセトナート(II)、キノリン銅(II)、オキシ銅(II)等の二価の銅化合物を挙げることができる。これらは二種以上を混用しても構わず、また、〔2〕項記載の本発明においては、好ましいものとしては塩化銅(I)、臭化銅(I)、ヨウ化銅(I)、又は酸化銅(I)等の一価の銅触媒を例示することができ、特に好ましいものとして塩化銅(I)を例示することができる。

【0049】〔2〕項記載の本発明における一価又は二価の銅触媒の使用量は、一般式(1)で示されるエステル誘導体1モルに対して0.1モル～1モル、好ましくは0.1～0.5モル、特に好ましくは0.1～0.2モルの範囲で用いればよい。

【0050】〔2〕項記載の本発明においては還元剤を用いる。この還元剤としては、銅触媒の価数を反応系内で一価に保持すると云う、或いは二価のものを一価に還元しその価数を保持すると云う目的を満たすもの全てが使用できるが、具体的には例えばヒドロキシルアミン塩酸塩、ヒドロキシルアミン硫酸塩、ヒドロキシルアミン硝酸塩等のヒドロキシルアミン酸付加塩類、N-メチルヒドロキシルアミン塩酸塩等のN-アルキルヒドロキシルアミン酸付加塩類、ヒドラジン水和物、及びヒドロキ

シルアミン水溶液等を挙げることができる。好ましいものとしてヒドロキシシルアミン塩酸塩、N-メチルヒドロキシシルアミン塩酸塩、ヒドラジン水和物を例示でき、特に好ましいものとしてヒドロキシシルアミン塩酸塩を例示できる。また、還元剤は二種以上を混用しても構わない。

【0051】〔2〕項記載の本発明において使用する還元剤の使用量は、一般式(1)で示されるエステル誘導体1モルに対して0.5モル～3モル、好ましくは1モル～2モルの範囲を例示できるのであるが、同時に、用

いる一価又は二価の銅触媒1モルに対して0.1モル～1.0モル、好ましくは0.5モル～5モル、特に好ましくは1モル～2モルとなるようにするのがよい。

【0052】〔2〕項記載の本発明において使用することができる相間移動触媒、その中で好ましいもの、使用法、使用モル比は、〔1〕項の発明の記載と同様である。

【0053】〔2〕項記載の本発明において使用することができる溶媒、その中で好ましいもの、使用法、使用量は、〔1〕項の発明の記載と同様である。

【0054】〔2〕項記載の本発明において採用することができる反応系、反応温度、反応時間、目的物の取り出し方法は、〔1〕項の発明の記載と同様である。

【0055】
【発明の効果】本発明により、優れた殺菌効果を示すフェニルアルカン酸アミド誘導体の重要中間体であるプロパルギルアミン誘導体の好収率で工業的に有用な製造法が提供される。意外にも、一価の銅触媒存在下、相間移動触媒を使用することにより、或いは、一価又は二価の銅触媒存在下、還元剤を使用して、系内で銅の価数を一価に還元し、その価数を保持することにより、従来の方法に比べて収率良く、工業的にも有利にプロパルギルアミン誘導体を得られるようになった。更に、相間移動触媒と還元剤を併用することにより、それらの効果がより強く現れ、短時間で、簡便な操作で、従来の方法に比べて非常に高い収率で工業的にも有利に目的物であるプロパルギルアミン誘導体を得られるようになった。

【0056】
【実施例】次に本発明化合物の製造方法について、参考例、実施例、比較例を挙げて具体的に説明するが、本発明はこれら実施例によって何ら限定されるものではない。

【0057】参考例1：酢酸 1-メチル-1-(メチルエチル)-2-プロピニルの合成
3,4-ジメチル-1-ペンテン-3-オール22.4g(0.20モル)、無水酢酸32.50g(0.32モル)の混合物に、氷浴中冷却しながら35%塩酸2mLをゆっくり滴下した。滴下終了後氷浴を取り除き、室温で23時間攪拌した。氷水200mLを入れた別容器に反応液を移し、飽和重曹水及び酢酸エチル100mL

を加えてよく振りまぜ、水層を分液除去した。有機層を飽和食塩水100mLで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた後、溶媒を、ロータリーエバポレーターを用いて留去し、酢酸 1-メチル-1-(メチルエチル)-2-プロピニルを30.3g得た(収率98%、純度96.7%)。

【0058】一部を減圧蒸留して以下のデータを得た。
沸点73～76℃/3.7kPa

【0059】 $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CHCl_3 - d_1 , δ): 1.02 (d, $J=6.9\text{Hz}$, 3H), 1.05 (d, $J=6.9\text{Hz}$, 3H), 1.65 (s, 3H), 2.04 (s, 3H), 2.14-2.23 (m, 1H), 2.55 (s, 1H)
IR (neat, cm^{-1}): 3274, 2974, 2118, 1742

GC-MS (m/z): 154 (M^+), 111 (base)

【0060】実施例1：3,4-ジメチル-1-ペンテン-3-イルアミンの製造

25%アンモニア水15mL(0.236モル)、トルエン10mL、臭化セチルトリメチルアンモニウム0.18g(0.0005モル)、及び塩化銅(I)0.099g(0.001モル)の混合物に、室温で酢酸 1-メチル-1-(メチルエチル)-2-プロピニル1.50g(0.01モル)のトルエン5mL溶液を滴下し、次にヒドロキシシルアミン塩酸塩0.135g(0.00194モル; 塩化銅に対し2当量)を加え、室温で攪拌した。6時間後、ガスクロマトグラフィーで内部標準法により分析したところ、0.972gの3,4-ジメチル-1-ペンテン-3-イルアミンが生成したことを確認した(収率90%)。

【0061】上記有機層の一部を取り、これに2モル/Lに調製した塩酸を50mL加え、有機層を除去し、水層に2モル/Lに調製した水酸化ナトリウムとジエチルエーテルを加えてよく振りまぜた。分液後、有機層から蒸留にて標題化合物を取り出し、物性やスペクトルデータを測定した。

【0062】
沸点: 125℃～130℃(101.3kPa)
 $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CHCl_3 - d_1 , δ): 1.01 (d, $J=6.9\text{Hz}$, 3H), 1.02 (d, $J=6.6\text{Hz}$, 3H), 1.34 (s, 3H), 1.62-1.73 (m, 1H), 2.26 (s, 1H)

IR (neat, cm^{-1}): 3370, 3304, 2100, 1591

GC-MS (m/z): 110 (M^+-1), 68 (base)

【0063】実施例2：3,4-ジメチル-1-ペンテン-3-イルアミンの製造

25%アンモニア水75mL(1.18モル)、キシレン50mL、Capriquat(カプリコート)1.01g(0.0025モル)、及び塩化銅(I)0.495g(0.005モル)の混合物に、室温で酢酸1-メチル-1-(メチルエチル)-2-プロピニル8.03g(0.05モル:純度96%)のキシレン25mL溶液を滴下し、次にヒドロキシルアミン塩酸塩0.695g(0.05モル;塩化銅に対し2当量)を加え、室温で攪拌した。6時間後、反応液をキシレン250mLで抽出し、分液後水層をジエチルエーテル150mLで抽出した。抽出液を混合して水150mLで洗浄した。

【0064】有機層をジエチルエーテル200mLで希釈し、塩化水素ガスを吹込んだ。得られた沈殿物を吸引濾過後ジエチルエーテル10mLで結晶を洗浄、乾燥させ、白色結晶の3,4-ジメチル-1-ペンチン-3-イルアミン塩酸塩6.30gを得た(収率85%、純度92%、中和処理した標題化合物についてのガスクロマトグラフィー分析値)。

【0065】比較例1:3,4-ジメチル-1-ペンチン-3-イルアミンの製造

25%アンモニア水15mL(0.236モル)、テトラヒドロフラン10mL及び塩化銅(I)0.05g(0.0005モル)の混合物に、酢酸1-メチル-1-(メチルエチル)-2-プロピニル1.50g(0.01モル)のテトラヒドロフラン5mL溶液を滴下し、室温で7時間攪拌した。ガスクロマトグラフィーを用いた内部標準法による定量分析の結果、3,4-ジメチル-1-ペンチン-3-イルアミンが0.04g生成していた。(収率4%)また、原料である酢酸1-メチル-1-(メチルエチル)-2-プロピニルは1.25g残存していた(原料回収率83%)。

【0066】比較例2:3,4-ジメチル-1-ペンチン-3-イルアミンの製造

25%アンモニア水15mL(0.236モル)、トルエン10mL及び塩化銅(I)0.099g(0.001モル)の混合物に、室温で酢酸1-メチル-1-(メチルエチル)-2-プロピニル1.50g(0.01モル)のトルエン5mL溶液を滴下し、室温で攪拌した。6時間後のガスクロマトグラフィーを用いた内部標準法による定量分析の結果、3,4-ジメチル-1-ペンチン-3-イルアミンが0.47g生成していたことを確認した。(収率44%)また、原料である酢酸1-メチル-1-(メチルエチル)-2-プロピニルは0.75g残存していた(原料回収率55%)。攪拌を継続したが、これ以上反応は進行しなかった。相間移動触媒及び還元剤なしでは、目的物収率が低いことが確認できた。

【0067】実施例3:3,4-ジメチル-1-ペンチン-3-イルアミンの製造

25%アンモニア水15mL(0.236モル)、トルエン10mL、カプリコート(Capriquat)0.2g(0.0005モル)、及び塩化銅(I)0.099g(0.001モル)の混合物に、室温で酢酸1-メチル-1-(メチルエチル)-2-プロピニル1.50g(0.01モル)のトルエン5mL溶液を滴下し、室温で攪拌した。6時間後のガスクロマトグラフィーを用いた内部標準法による定量分析の結果、3,4-ジメチル-1-ペンチン-3-イルアミンが0.55g生成していたことを確認した(収率51%)。また、原料である酢酸1-メチル-1-(メチルエチル)-2-プロピニルは0.66g残存していた(原料回収率44%)。相間移動触媒の効果を確認できた。

【0068】実施例4:3,4-ジメチル-1-ペンチン-3-イルアミンの製造

25%アンモニア水15mL(0.236モル)、トルエン10mL、及び塩化銅(I)0.099g(0.001モル)の混合物に、室温で酢酸1-メチル-1-(メチルエチル)-2-プロピニル1.50g(0.01モル)のトルエン5mL溶液を滴下し、次にヒドロキシルアミン塩酸塩0.135g(0.0019モル)を加え、室温で攪拌した。6時間後のガスクロマトグラフィーを用いた内部標準法による定量分析の結果、3,4-ジメチル-1-ペンチン-3-イルアミンが0.53g生成していたことを確認した。(収率49%)また、原料である酢酸1-メチル-1-(メチルエチル)-2-プロピニルは0.76g残存していた(原料回収率50%)。還元剤の効果を確認できた。

【0069】実施例5:3,4-ジメチル-1-ペンチン-3-イルアミンの製造

25%アンモニア水15mL(0.236モル)、トルエン10mL、カプリコート(Capriquat)0.19g(0.0005モル)、及び塩化銅(I)0.100g(0.001モル)の混合物に、室温で純度96%の酢酸1-メチル-1-(メチルエチル)-2-プロピニル1.50g(0.009モル)のトルエン5mL溶液を滴下し、次にN-メチルヒドロキシルアミン塩酸塩0.160g(0.0019モル)を加え、室温で攪拌した。6時間後のガスクロマトグラフィーを用いた内部標準法による定量分析の結果、3,4-ジメチル-1-ペンチン-3-イルアミンが0.73g生成していたことを確認した(収率71%)。

【0070】実施例6:3,4-ジメチル-1-ペンチン-3-イルアミンの製造

25%アンモニア水15mL(0.236モル)、トルエン10mL、カプリコート(Capriquat)0.19g(0.0005モル)、及び塩化銅(I)0.099g(0.001モル)の混合物に、室温で酢酸1-メチル-1-(メチルエチル)-2-プロピニル1.50g(0.01モル)のトルエン5mL溶液を

滴下し、次にヒドラジン水和物0.097g(0.00194モル)を加え、室温で攪拌した。2時間後、ガスクロマトグラフィーで内部標準法により定量分析したところ、0.82gの3,4-ジメチル-1-ペンチン-3-イルアミンが生成したことを確認した(収率76%)。

【0071】参考例2:酢酸 1-メチル-1-エチル-2-プロピニルの合成

3-メチル-1-ペンチン-3-オール9.81g(0.10モル)、無水酢酸16.25g(0.16モル)の混合物に、氷浴中冷却しながら35%塩酸1mLをゆっくり滴下した。滴下終了後氷浴を取り除き、室温で23時間攪拌した。氷水100mLを入れた別容器に反応液を移し、飽和重曹水及び酢酸エチル50mLを加えてよく振りまぜ、水層を分液除去した。有機層を飽和食塩水10mLで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた後、溶媒を、ロータリーエバポレーターを用いて除去し、酢酸 1-メチル-1-エチル-2-プロピニルを13.9g得た(収率99%、純度94.5%)。

【0072】 $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CHCl_3 - d_1 , δ): 1.03(t, $J=7.5\text{Hz}$, 3H), 1.66(s, 3H), 1.81-2.04(m, 2H), 2.05(s, 3H), 2.55(s, 1H)

IR(neat, cm^{-1}): 3276, 2982, 1745

GC-MS(m/z): 139(M^+-1), 79(base)

【0073】実施例7:3-メチル-1-ペンチン-3-イルアミンの製造

25%アンモニア水15mL(0.236モル)、トルエン10mL及びCapriquat(カプリコート)0.2g(0.0005モル)、及び塩化銅(I)0.*

*0.99g(0.001モル)の混合物に、室温で酢酸 1-エチル-1-メチル-2-プロピニル1.36g(0.01モル)のトルエン5mL溶液を滴下し、続けてヒドロキシルアミン塩酸塩0.135g(0.002モル;塩化銅に対し2当量)を加え、室温で攪拌した。6時間後、反応液にジエチルエーテル50mLを加え、よく振りまぜた後、取り出したエーテル層を水50mLで洗浄した。2モル/Lに調製した塩酸100mLを加え、エーテル層を分液除去した後、水層をジエチルエーテル50mLで洗浄し、2モル/Lに調製した水酸化ナトリウム100mL及びジエチルエーテル60mLを加えてよく振り、有機層を取り出した。有機層からジエチルエーテルを留去し、油状の3-メチル-1-ペンチン-3-イルアミン0.88gを得た(収率93%)。

【0074】 $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CHCl_3 - d_1 , δ): 1.04(t, $J=7.8\text{Hz}$, 3H), 1.37(s, 3H), 1.60(q, $J=7.8\text{Hz}$, 2H), 2.29(s, 1H)

IR(neat, cm^{-1}): 3436, 2980, 2868, 1639, 1077.

GC-MS(m/z): 96(M^+-1), 68(base)

【0075】実施例8~13:3,4-ジメチル-1-ペンチン-3-イルアミンの製造

実施例1の臭化セチルトリメチルアンモニウムを、他の相間移動触媒に変えた以外は実施例1と同様にして(モル数は実施例1と同じ)、3,4-ジメチル-1-ペンチン-3-イルアミンを製造した。6時間反応させ、ガスクロマトグラフィー(GC)で内部標準法にて定量分析した結果を(表1)に示す。

【0076】

【表1】

実施例	相間移動触媒	目的物収率(%)
8	カプリコート(Capriquat)	85
9	臭化トリ- <i>n</i> -オクチルプロピルアンモニウム	89
10	臭化テトラブチルアンモニウム	80
11	トリトン(TRITON) X100	83
12	ポリエチレングリコールジメチルエーテル500	80
13	臭化セチルトリブチルホスホニウム	81

【0077】実施例1、2、5、6、7と同様に、還元剤及び相間移動触媒を使用することにより、従来法に比べて非常に高い収率で目的物が得られることを確認できた。

【0078】実施例14:3,4-ジメチル-1-ペンチン-3-イルアミンの製造

25%アンモニア水15mL(0.236モル)、トルエン10mL、トリトン(TRITON) X100を0.3g(0.0005モル)、及び酸化銅(I)0.29g(0.002モル)の混合物に、室温で酢酸 1-メチル-1-(メチルエチル)-2-プロピニル1.50

50g(0.01モル)のトルエン5mL溶液を滴下し、室温で攪拌した。1時間後のガスクロマトグラフィーを用いた内部標準法による定量分析の結果、3,4-ジメチル-1-ペンチン-3-イルアミンが0.72g生成していたことを確認した(収率67%)。相間移動触媒の効果を確認できた。

【0079】実施例15:3,4-ジメチル-1-ペンチン-3-イルアミンの製造

25%アンモニア水15mL(0.236モル)、トルエン10mL、臭化セチルトリメチルアンモニウム0.18g(0.0005モル)及び塩化銅(II)0.1

8 g (0.001 モル) の混合物に、室温で酢酸 1-メチル-1-(メチルエチル)-2-プロピニル 1.50 g (0.01 モル) のトルエン 5 mL 溶液を滴下し、室温で攪拌した。4 時間後のガスクロマトグラフィーを用いた内部標準法による定量分析の結果、原料である酢酸 1-メチル-1-(メチルエチル)-2-プロピニルが 1.49 g 残存していた。

【0080】反応液にヒドロキシルアミン塩酸塩 0.135 g (0.002 モル; 塩化銅 (II) に対し 2 当量) を加え、2 時間後にガスクロマトグラフィーにて定

量分析したところ、3,4-ジメチル-1-ペンチン-3-イルアミンが 0.68 g 生成したことを確認した (収率 62%)。還元剤の効果を確認できた。

【0081】実施例 16: 3,4-ジメチル-1-ペン

チン-3-イルアミンの製造

25%アンモニア水 15 mL (0.236 モル)、トルエン 10 mL、トリトン (TRITON) X100 の 0.31 g (0.0005 モル) 及び硫酸銅 (II)・五水和物 0.484 g (0.002 モル) の混合物に、室温で酢酸 1-メチル-1-(メチルエチル)-2-プロピニル 1.50 g (0.01 モル) のトルエン 5 mL 溶液を滴下し、ヒドロキシルアミン塩酸塩 0.270 g (0.004 モル; 硫酸銅 (II) に対し 2 当量) を加え、室温で攪拌した。2.5 時間後にガスクロマトグラフィーにて内部標準法により定量分析したところ、3,4-ジメチル-1-ペンチン-3-イルアミンが 0.65 g 生成したことを確認した (収率 60.5%)。還元剤の効果を確認できた。

THIS PAGE BLANK (USPTO)